Über atypisch verlaufene lymphatische Leucämie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

KURT TAUCH

aus Seidenberg

Tag der Promotion: 27. Mai 1941

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 68

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Prof. Dr. Schultz

Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

Gewidmet meiner Mutter

Ich habe von einem Fall zu berichten, der in seinem Endstadium als akute lymphatische Leucämie zum Tode führte, nachdem das Blutbild 2 Jahre lang eine Leukopenie zeigte mit teils relativer, teils geringer absoluter Vermehrung der Lymphocyten und im klinischen Bild allen Anzeichen einer Aplasie des erythro- und leukopoetischen Systems: Halserscheinungen, hämorrhagischer Diathese, Anämie. Zunächst eine genaue Schilderung des klinischen Verlaufs.

Es handelt sich um eine Patientin Liesbeth M., 61 Jahre. Aus der Familienanamnese sind keine Besonderheiten zu entnehmen. Beide Eltern sind sehr alt geworden. Sie selbst gibt an, als Kind Masern und Diphtherie gehabt zu haben. Sonst war sie nie ernstlich krank. Menarche mit elf Jahren. Menses immer regelmäßig, ohne Beschwerden, Klimax ganz plötzlich mit 48 Jahren eingetreten, ohne Begleiterscheinungen. Mit 26 Jahren eine normale Geburt, mit 27 Jahren einen Abort im vierten Monat. Seit 1933, also mit 55 Jahren, leidet die Patientin an dauernder Schlaflosigkeit, und nahm während der ganzen Zeit regelmäßig Schlafmittel, jeden zweiten Tag eine halbe Tablette Phanodorm, manchmal auch Veronal, oft auch ganze Tabletten. Es ist ihr dabei niemals aufgefallen, daß sie eine blassere Gesichtsfarbe bekommen hätte, auch sonst habe sie sich ganz wohl gefühlt.

August 1937 rkrankte sie ganz plötzlich an hohem Fieber bis 40 Grad, Schüttelfrost, ohne sonstige Erscheinungen. Nach drei Tagen wurde in einem Krankenhaus eine Untersuchung auf Typhus und Ruhr angestellt. Sie fiel negativ aus, und auch sonst ließen sich keinerlei Anhaltspunkte für die Ursache dieses plötzlichen Fieberanfalls erkennen, der nach wenigen Tagen wieder zur Norm abgesunken war. Eine Diagnose wurde damals nicht gestellt, auch ein Blutbild ist nicht gemacht worden.

Seit jenem ungeklärten Fieberanfall hat sich die Patientin nie wieder recht wohl gefühlt wie früher, war immer müde, klagte über Kopfschmerzen und hatte auch hin und wieder leichte Fieberanfälle, die aber niemals so stark wurden, daß sie sich zu Bett legen mußte. Dieser Zustand dauerte bis Ende 1938, also über ein Jahr. Nach dieser Zeit bekam sie schmerzhafte Bläschen an der Zunge, die nicht abheilen wollten. Ein zu Rate gezogener Arzt stellte, wohl auf Grund eines Blutbildes, eine perniziöse Anämie fest und behandelte sie mit etwa 30 Spritzen Pernämylforte. Der Zustand der Kranken wurde dadurch aber in keiner Weise gebessert, im Gegenteil, die Schwäche nahm rasch zu, dazu kamen Atemnot beim Treppensteigen und verstärkte Fieberattacken, so daß sie sich jetzt zu Bett legen mußte und eine Krankenhausbehandlung notwendig wurde. Das Fieber hielt sich jedoch immer zwischen 37,3 und 39,6 mit morgendlichen Remissionen. Auch fiel ihr eine zunehmende Blässe auf, obwohl sie sonst keinerlei subjektive Beschwerden hatte, außer der starken Mattigkeit und eine zeitlang bei geringen Anstrengungen schon Würgreiz und Unbehagen, wobei es niemals zu Erbrechen kam. Der Appetit war immer gut, trotzdem gibt Patientin an, im letzten Jahr 15 Pfd. abgenommen zu haben. Stuhlgang war nur mög-

lich mit Leopillen, Stuhl selbst zeigte keine Besonderheiten. Wasserlassen o. B. Blutstatus am 28. 1. 1939 siehe Tabelle.

27. 3. 1939: Aufnahme im Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin.

. Befund: Kleine gracile, sehr blasse Patientin in erheblich reduziertem E.- und K.Z., kein Ikterus, keine Oedeme, keine palpablen Drüsenschwellungen. In Ruhe keine Dyspnoe. Kopf: frei beweglich, nicht druck- und klopfempfindlich. Rachen: Zunge feucht, weißlich belegt, geringe Atrophie der Papillen am Zungenrand. Gebiß saniert, kaufähig. Tonsillen nicht vergrößert. Am harten Gaumen rechts eine daumennagelgroße Nekrose, foetor ex ore. Die Bläschen sind inzwischen ohne Residuen abgeheilt.

Thorax: Symmetrisch mit genügenden Atemexkursionen. Keine Klopfempfindlichkeit des Sternums.

Lungen: Grenzen regelrecht, gut verschieblich. Nirgends Schallverkürzung, überall Vesikuläratmen, keine R.G.

Herz: Grenzen nicht verbreitert, Aktion regelmäßig, lautes systolisches Geräusch über allen Ostien. 2. P.T. nicht akzentuiert. Puls um 80, Blutdruck nach RR. 115 : 30.

Abdomen: Bauchdecken schlaff, Milz nicht palpabel. Im ganzen rechten Oberbauch derbe, bis zum Nabel reichende Resistenz, die nach unten nicht deutlich abgrenzbar ist und mit der Atmung nicht deutlich verschieblich. Wahrscheinlich die Leber.

Extremitäten: Kein besonderer Befund. Alle Gelenke frei beweglich. Rumpel-Leede: negativ. Reflexe normal.

Temperatur: zwischen 37,3 und 39 °. Wa.R. neg.

Röntgenaufnahme des Thorax läßt keine Anhaltspunkte für spezifischen Prozeß erkennen. Magensaft ohne freie HCL. Auch nach Koffeintrunk. Erst nach Histamin-Zufuhr 26 : 36.

Urin: E. neg. Reaktion sauer, spezif. Gew. 1015. Z. Ubg. normal. Sed.: vereinzelt Leukocyten und Epithelien. Oxalate.

Blut: Senkung 45,5/98 (Westergren). Blutstatus: siehe Tabelle.

Sternal-Punktat: Fast vollständiges Fehlen der myeloischen Elemente, keine Angaben über evtl. lymphatische Wucherungen.

Diff.-Diagnose: Panmyelophthise, Endokarditis lenta, aleucämische Lymphadenose. Drüsen fehlen.

Behandlung und Verlauf:

Während des nun folgenden Krankenhausaufenthaltes zeigt die Temperatur erhebliche Schwankungen. Perioden von tagelangen Höhen um 39 ° folgen subfebrile bis normale Temperaturen. Täglich weiter Phanodorm und azid. phosph. Drei Bluttransfusionen von etwa 600 ccm, die immer nur kurze anhaltende Besserungen im Blutbild verursachen und von der Patientin gut vertragen werden. Kuren mit Rinderknochenmark-Extrakt, Nukleotrat, von denen das letztere schlecht vertragen wird (erhöhtes Schwächegefühl), und bald wieder abgesetzt wird. Blutbild wenig verändert. (Siehe Tabelle.)

14. 4. 1939: Die Nekrose am Gaumen hat sich abgestoßen, dagegen klagt Patientin über Beschwerden am rechten Unterkiefer. Dort entzündliche Rötung des Zahnfleisches und Bläschenbildung, Röntgenuntersuchung ergibt aber keinerlei Anhaltspunkte für eine dentale Ursache der Entzündung. Starke nächtliche Schweiße, trotz Agarizin.

12. 6. 1939: Da sich Patientin seit einigen Tagen konstant wohl fühlt, wird sie auf eigenen Wunsch hin entlassen.

20. 6. 1939: Wiederaufnahme (Krankenhaus Charlottenburg-Westend).

Am Zahnfleisch des Unterkiefers kleine Blutungsherde. Im Bereich des Halses keine Drüsen, wohl aber Drüsen in Achselhöhle und Leistenbeuge. Milz etwa zwei Finger breit mit scharfem Rand tastbar bei Inspiration. Blutbild: wenig verändert. Reichlich Retikulocyten. Wa.R.: neg. Blutdruck 130 : 65, Gew. 39,7 kg.

Behandlung und Verlauf: Im Zustand der Patientin hat sich wenig verändert, Temperaturen immer noch unregelmäßig schwankend zwischen 37 und 39 °. Täglich dreimal zwei Ferrostabil und zweimal zehn Tropfen Phytin. An Stelle des Phanodorms wird täglich Tinkt. Val. 20 Tr. gegeben. Blutbild: geringes Ansteigen der Leukocyten, die zu über 90 % aus Lymphcyten bestehen, dazu einige Lymphoblasten. Thrombocytenzahl gesunken, Retikulocyten steigen an bis 128 ‰, um dann rasch wieder abzufallen.

30. 6. 1939: Blutkultur: Staphylokokkus-aureus, schwach hämolytisch.

3. 7. 1939: Beginnender Star und beginnende Degeneration der Makula. Behandlung 1 % Natr. Jod.

7. 7. 1939: Bluttransfusion gut vertragen.

20. 7. 1939: wird die Patientin als gebessert entlassen.

8. 8. 1939: Wiederaufnahme (Charlottenburg-Westend) nach einer Erkältung. Bohnengroße Drüsen in der Achselhöhle links. Milz deutlich vergrößert, Herz rauher erster Ton. Zahlreiche, bis 5-markstückgroße Hautblutungen an den Beinen, Ohrblutungszeit nach Duke: 17 Minuten. Klopfversuch: pos.

10. 8. 1939: Bohnengroße Kieferwinkeldrüsen. Auch die Leistendrüsen sind größer geworden. Bluttransfusion. Allgemein-Status wenig verändert. Gew. 40,5 kg. Im Blutausstrich kleine, mittelgroße und große lymphocytäre Zellen, einige mit Nukleolen: Lymphoblasten. Befund einer subleucämischen Lymphadenose. Einzelne Erythrocyten zeigen deutlich bas. Tüpfelung. Anisocytose, Poikiloctose. Einzelne Erythroblasten. Entlassung auf eigenen Wunsch am 14. 8. 1939.

10. 10. 1939: (Rudolf-Virchow-Krankenhaus).

Die Drüsen am rechten Kieferwinkel sind haselnußgroß geworden, mäßig abgrenzbar, gegen die Unterlage verschieblich. Am Hals sonst keine Drüsenschwellungen. Linke Tonsille hypertrophisch. Am weichen Gaumen links eine kleine Erosion. Milz nicht weiter vergrößert, immer noch zwei querfingerbreit unter dem Rippenbogen. An den Unterschenkeln und Unterarm „blaue Flecken". Subfebrile Temperaturen. Wa.R. neg. Gew. 41 kg. Blutbild (siehe Tabelle). Im Harn: Leukocyten und Epithelien. E.Z. neg. Ubg. pos.

14. 10. 1939: Bluttransfusion. 500 ccm gut vertragen. Weiterhin subfebrile Temperaturen. Am rechten Mittelfinger Infiltration. Borsalbenverbände. Täglich dreimal drei Ferro-C.

16. 10. 1939: Patientin fühlt sich schlaff, sonst ganz wohl und steht regelmäßig etwas auf.

26. 10. 1939: Bluttransfusion 500 ccm, gut vertragen. Hämoglobin gestiegen. Leukocyten 12 300.

30. 10. 1939: Entlassung.

11. 11. 1939: Wiederaufnahme. (Rudolf-Virchow-Krankenhaus.)

Drüsenschwellung am rechten Unterkieferwinkel vergrößert, Haut darüber gespannt, entzündlich gerötet. Drei Blutegel auf die Schwellung. Geringe Erleichterung. Temperatur steigt auf 38 6 °. Im Harn kein pathol. Befund. Blutbild siehe Tabelle. Patientin fühlt sich schwach. Klagt über heftige Kopfschmerzen.

14. 11. 1939: Derbes perimandibuläres Infiltrat rechts und beginnende Abszedierung. Röntgenuntersuchung schließt dentale Ursache aus.

18. 11. 1939: Verbandswechsel. Wunde sieht gut aus.

20. 11. 1939: Leukocyten 50 000.

22. 11. 1939: Bluttransfusion: 400 ccm, Temp. weiter schwankend zwischen 38 und 39,4 °. Patientin fühlt sich schlaff, sonst keine Beschwerden.

24. 11. 1939: Ueber dem linken Lungenunterlappen geringe Schallverkürzung, fein- und mittelblasige R.G. Brustumschläge. Infiltrative Schwellung am rechten Unterarm, an der Ulnar-Seite. Salizyl-Salbenverband.

28. 11. 39: Schwellung am Arm nimmt zu. Temp. fällt ab auf 36,4 °. Leukocyten 159 000 mit 18 % Lymphoblasten, allgemeines Befinden verschlechtert.

29. 11. 1939: Temp. 39 °. Patientin kommt 15.45 unter zunehmender Kreislaufschwäche ad exitum.

Sektionsbefund:

Anatomische Diagnose: Lobäre Pneumonie (Schleimfäden ziehend), im linken Unterlappen. Frische fibrinöse Pleuritis über dem linken Unterlappen.

Makroskopisch: Herabgesetzter Ernährungszustand. Alter inzidierter Abszeß an der rechten vorderen Halsseite. Vergrößerte Lymphknoten sind nicht nachweisbar! Allseitig schlaff dillatiertes Herz. Braunes Myokard. Akut gestaute Lungen. Randemphysem der rechten Lunge. Hyalinisierte Spitzenschwiele links. Trübe Schwellung der Leber. Chronische Cholecystitis mit älteren Verwachsungen: Steinblase. Fettdurchwachsenes Pankreas. Atrophische Magenschleimhaut. Trübe, glatte Nieren mit unscharfer Mark-Rindengrenze. Senil-atrophischer Uterus. Fibrose der Ovarien. Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes, Hyperplasie der Milz (550 g): Pulpa braunrötlich überfließend. In den Röhrenknochen, Sternum und Wirbelsäule graurotes Regenerationsmark.

Mikroskopisch: Knochenmark: stark hyperplastisch, zahlreiche Lymphocyten, sehr oft das ganze Blickfeld beherrschend, aber nur wenige Lymphoblasten. Dagegen sehr viel Uebergangsformen, außerdem auffallend viele Riederformen, Kernlappung, Kerngerbung. Zurücktreten der Granulocyten. Zahlreiche sog. Paramyeloblasten. Normoblasten weniger zahlreich, unter ihnen sehr viele mit Kernzerfall. Zahlreiche Retikulocyten aller Altersstufen. In allen anderen Organen mehr oder minder starke toxische Einwirkungen zu erkennen. Eine Bakterienfärbung wurde leider nicht gemacht, doch läßt die Anordnung der zahlreichen Lymphocyten auf die Anwesenheit von Bakterien schließen.

Zusammenfassend:

Es handelt sich um eine kleine, etwas schwächliche Frau, die seit 6 Jahren Schlafmittel gebraucht hat, die zur Reihe der Barbitursäure-Präparate gehören. August 1937 tritt ein plötzlicher Fieberanfall auf, nach dem sich die Patientin nicht mehr recht erholt. Stetige geringe Temperaturschwankungen, zunehmende Leistungsschwäche, Mattigkeit, Kopfschmerzen. Dieser Zustand dauert über ein Jahr ohne wesentliche Veränderungen. Ende 1938 bekommt sie dann Bläschen an der

Blutstatus der Lisbeth M.

Datum	Ery.	Hb.	Index	Leuco	Eos.	Bas.	M.	M.	J.	St.	S.	Lympho	M.	Thrombo.	Retikulo.	Weitere Einzelheiten des Blutbildes	Therapie	
28. 1. 39	2,4	47	1,0	4000	3					6	21	68	2			Anisocytose, Poikilocytose, Mikro-Makrocyten. Basophile Tüpfelung fehlt.	30 Phraemyl-forte-Injekt.	"
28. 3. 39	1,8	38	1,1	2000						4	8	64	24			Poikilocytose, Aniesocytose, z. T. Hyperchromasie.		
29. 3. 39	1,6	37	1,0	2200	1			3		2	4	87	3	50000		Poisilocytose, Anisocytose, Sternalpunktat wenig myeloische Elemente.	30. Bluttransfusion. 600 ccm. 2 ccm Knochenmark-Extrakt.	
31. 3. 39	2,6	50	0,9	4200						2	3	87	8				4 ccm Knochenmark-Extrakt.	
3. 4. 39	2,6	54	1,0	3000	1					4	10	77	8				Knochenmark-Extr. laufend täglich 4 ccm.	
5. 4. 39	2,1	51	1,2	4000	1					3	12	79	5	150000			Acid. phosph. laufend täglich 3× 1 L.	1 Phanodorm täglich
8. 4. 39	2,1	48	1,1	4100	3				9	2	9	58	19				Knochenmark-Extrakt am 9. abgesezt, 4 ccm.	
11. 4. 39	2,3	52	1,1	3600	2			1		2	5	72	16	110000			4 ccm Leucocyten u. Novocain täglich 2×.	"
14. 4. 39	1,9	51	1,3	4200						1	3	96						"
17. 4. 39	1,9	50	1,3	3500					2	2	2	81	13				18. IV. Leucocyten abgesetzt. täglich 2×	"
19. 4. 39	2,1	48	1,1	4000						3	6	68	23			1 Normoblast		"
22. 4. 39	2,1	51	1,2	4100					1	1	6	84	8			2 Normoblast	Bluttransfusion, 500 ccm.	"
24. 4. 39	4,6	59	0,6	6200	2					2	2	92	2				6 ccm Leucocyten und Novokain täglich 2×.	"
26. 4. 39	4,6	65	0,7	4000	1						3	73	23			1 Normoblast		"
28. 4. 39	3,3	61	0,9	5200	4				4	5	7	70	10				29. IV. Leucocyten abgesetzt. täglich 2×	"
2. 5. 39	3,4	62	0,9	3600	3				1	1	5	80	10					"
5. 5. 39	3,2	65	1,0	4200						2	2	85	11			1 Normoblast, Aniso-, Poikilocytose.	6. V. 10 ccm Nucleotrat i. m.	"
8. 5. 39	2,9	56	0,9	2800					2	2	2	5	83	8		1 Normoblast	8. V. 10 ccm Nucleotrat i. m. Temp.: 39.4.	"
10. 5. 39	2,4	50	1,0	3800						6	1	91	2			1 Normoblast	9. V. 6 ccm Leucocyten, 2× täglich.	"
12. 5. 39	2,2	53	1,2	3800						6	8	78	6			1 Normoblast	14. V. Leucocyten abgesetzt. 2× täglich.	"
15. 5. 39	2,0	52	1,3	2200						2	4	93	1				Bluttransfusion.	"
17. 5. 39	3,2	59	0,9	2600						5	3	90	2				16. V. Leucocyten 6 ccm, 2× tgl.	"
20. 5. 39	3,2	56	0,8	3200						2	1	95	3				19. V. Leucocyten abgesetzt. 2× täglich.	"
23. 5. 39	3,4	54	0,8	3400							3	91	6				23. V. Leucocyten 6 ccm, 2× tgl.	"
25. 5. 39	3,5	55	0,8	3000						1	17	72	10					"
27. 5. 39	2,7	58	1,0	3200						1	5	78	11			3 Normoblasten		"
30. 5. 39	3,2	52	0,8	3800						1	7	91				2 Normoblasten	29. V. Leucocyten abgesetzt.	"
3. 6. 39	2,3	55	1,2	4400						2	1	94	3					"
6. 6. 39	2,4	53	1,0	4800						1	1	98						"
10. 6. 39	2,3	53	1,1	5800						2	2	95	1				12. VI. Entlassung.	"
21. 6. 39	2,3	50	1,1	4400						2	2	94	2	19800	68‰		20. VI. Wiederaufnahme. Ferrostabil tgl. 2×2 Tr. Phytin tgl. 2×10 Tr.	Tinkt. Val.
23. 6. 39				5200						2	1	95	2					"
26. 6. 39	3,0	55	0,9	8400								96	4		56			"
28. 6. 39	2,1	53	1,3	6300							2	92	6	10500	128			"
7. 7. 39	2,0	55	1,7											80000	54		7. VII. Bluttransfusion, 400 ccm.	"
12. 7. 39	3,2	70	1,1	7600					1	1	1	61	34			Polychromasie, Anisocytose, vereinzelt Normoblasten Myaloblasten, bes. punkt. Erythrocyten.	15. VII. Ferrostabil abgesetzt.	"
17. 7. 39	2,4	65	1,3	4800					1	1	2	65	30				19. VII. Bluttransfusion, 400 ccm.	"
																	20. VII. Entlassung.	
8. 8. 39	2,9	45	0,8	7800							3	97			19		8. Aufnahme.	
11. 8. 39	2,9			6400						2	3	95		20300		Einige Lymphoblasten.	10. VIII. Bluttransfus., 260 ccm.	
14. 8. 39	2,9	53	0,9															
10. 10. 39	1,2	30	1,2	9700						1	3	93	3		98	Polychromasie, Anisocytose, Poikilocytose 6 Normoblasten, bes. punkt. Ery.	14. X. Bluttransfusion, 500 ccm.	
16. 10. 39	1,8	43	1,2	8600						1	4	85	8		72	6 Normoblasten, bes. punkt. Ery.	3×3 Tabl. Ferro-C. tgl. u. 3× 1 Teel. Phosvitanon.	
20. 10. 39	1,9	44	1,2	10500													26. X. Bluttransfusion, 500 ccm.	
28. 10. 39	2,6	58	1,1	12300						1	2	95	2			6 Normoblasten, bes. punkt. Ery.		
11. 11. 39	2,2	50	1,1	10700						4	1	92	3			Aniso- u. Poikilocytose, bes. punkt. Erythrocyten und Erythroblasten.		
20. 11. 39	1,2	36	1,5	50000						2		96	2				3× 1 Eßl. Ipecac. täglich.	
28. 11. 39	3,8	41	0,5	159000						3	3	75	1			18 Lymphoblasten.	22. XI. Bluttransfusion, 400 ccm.	
																Aniso- und Poikiloctose. Polychromasie, viele Normoblasten.	29. XI. Exitus letalis.	

Zunge, die nicht heilen wollen. Trotz einer Behandlung mit Pernämyl-forte nehmen die Beschwerden langsam zu. Es stellen sich Atemnot ein und verstärkte Fieberanfälle mit morgendlichen Remissionen. Blutbild ergibt 2,4 Ery. 4000 Leukocyten mit 21 Proz. Segmentkernigen und 68 Proz. Lympocyten, also eine absolute Lymphocytose. Dazu Anisocytose und Poikilocytose, aber keine bas. Punktierung oder Polychromasie. Jetzt fällt eine allmählich zunehmende Blässe auf. Eine Krankenhausaufnahme wird nötig. Patientin hat im letzten Jahr 15 Pfund an Gewicht abgenommen, das während des ganzen, jetzt folgenden Krankheitsverlaufes nicht weiter sinkt. Der Aufnahmebefund zeigt schlechtes Allgemeinbefinden, Nekrose am harten Gaumen, ein in Ruhe leidlich kompensiertes Vitium, keine Milz- oder Drüsenschwellungen, Leber etwa handbreit unter den Rippenbogen. Blutbefund 1,8 Ery. 2000 Leukocyten, davon 8 Proz. Segment. und 64 Proz. Lymphocyten. Jetzt also nur noch eine relative Lymphocytose mit fast vollkommenem Fehlen der Granulocyten. Auch im Sternalpunktat ist der Anteil der myeloischen Elemente verschwindend gering. Keine Blutungsneigung. Thrombocyten nur gering vermindert. Die Temperatur zeigt im weiteren Verlauf starke Schwankungen; Perioden von tagelangen Attacken um 39 Grad folgen subfebrile und normale Temperaturen. Drei Bluttransfusionen von zusammen etwa 1500 ccm vermögen nur geringe und kurz dauernde Besserungen im Blutbild zu erreichen. Auch die Verabreichung von Rinderknochenmark-Extrakt, Leukocyten und Nukleotrat hat nicht den gewünschten Erfolg, das Knochenmark zu stärkerer Regeneration anzuregen. Die Granulocytenzahl bleibt konstant niedrig. Durch den Sternalbefund wird eine aleukämische Myelose ausgeschlossen. Die Nekrosen sind jedoch inzwischen unter der Allgemeinbehandlung und Kamillen-Gurgeln abgeheilt. Während dieser ganzen Zeit bekam Patientin weiter fortlaufend Phanodorm, man hat also noch nicht an die Möglichkeit einer Schlafmittelschädigung gedacht. Da ihr Befinden seit Anfang Juni ziemlich zufriedenstellend ist, wird sie mit der Diagnose „Panmyelophthise" am 12. 6. 1939 entlassen. Am 20. 6. 1939 kommt sie wieder zur Aufnahme. Jetzt sind am Unterkieferzahnfleisch zum erstenmal Blutungsherde zu finden, die Milz ist zweifingerbreit unter den Rippenbogen tastbar, geringe Vergrößerung der axillaren und inguinalen Lymphknoten. Der Blutstatus zeigt einen geringen Anstieg der Leukocyten, die fast nur aus Lymphocyten bestehen. Starkes Sinken der Thrombocyten, Steigen der Retikulocyten. Im Blute finden sich kulturell Staphylokokken, differential-

diagnostisch erwägt man: Endokarditis, Panmyelophthise, Leukämie.

Die Behandlung besteht in Bluttransfusion, Ferrostabil und Roborantien. Phanodorm ist abgesetzt. Am 20. 7. 1939 wird die Patientin als gebessert entlassen, am 8. 8. 1939 Wiederaufnahme. Die Milz ist jetzt deutlich palpabel, bohnengroße Achseldrüsen rechts, zahlreiche Hautblutungen zeigen, daß die Thrombocytenzahl weiter gesunken ist. Vermehrtes Auftreten von Lymphoblasten mit weiterem Ansteigen der Leukocytenwerte, die vergrößerte Milz und Lymphknoten lassen die Diagnose „Aleukämische Lymphadenose mit starker Anämie und häm. Diathese" als gesichert erscheinen. Eine erneute Bluttransfusion bewirkt nur geringe Aenderungen im Blutbild, die Temperaturen schwanken zwischen 37 Grad und 39 Grad. Auf eigenen dringenden Wunsch wird die Patientin am 14. 8. 1939 entlassen und kommt erst am 10. 10. wieder zur Aufnahme. Unter dem rechten Kieferwinkel hat sich inzwischen eine haselnußgroße Geschwulst gebildet, anscheinend noch ohne entzündliche Begleitsymptome. Weiter tritt am rechten Mittelfinger eine Infiltration auf, die nach Borsalbenverband zurückgeht. Zwei Bluttransfusionen von je 500 ccm werden gut vertragen, außerdem täglich Ferro-C und Phosvitanon. Das Blutbild zeigt jetzt ein auffälliges Ansteigen der Leukocyten auf 12 300, von denen 95 Proz. aus Lymphocyten bestehen. Das rote Blutbild ist gekennzeichnet durch Aniso- und Poikilocytose, dazu Polychromasie, bas. punktierte Ery. und Erythroblasten. Die Zahl der Erythrocyten ist auf 2,6 gestiegen. Hämoglobin 58 Proz. Die Temperaturkurve zeigt konstant subfebrile bis normale Werte, Puls mit geringen Schwankungen um 80. Patientin steht regelmäßig auf, fühlt sich aber noch nicht sehr kräftig, wird trotzdem nach Hause entlassen. Als sie am 1. 11. 1939 wieder zur Aufnahme kommt, hat sich die Schwellung am rechten Unterkiefer vergrößert und ist entzündlich gerötet. Die Temperaturen sind jetzt ausgesprochen septisch. Auch das Allgemeinbefinden der Patientin hat sich erheblich verschlechtert. Eine Incision der Kieferwinkeldrüse und Untersuchung des gewonnenen Eiters ergibt kulturell Staphylokokkus aureus häm. und Streptokokkus häm., danach dauernde Temperaturerhöhungen um 39 Grad. Am 20. 11. 1939 ergibt das Blutbild eine Leukocytose von 50 000. Am 24. 11. 1939 treten die Zeichen einer beginnenden Pneumonie im linken Unterlappen auf, und am rechten Unterarm zeigt sich eine Infiltration, die rasch zunimmt. Eine Bluttransfusion erhöht die Erythrocyten-

zahl von 1,2 auf 3,8 Mill. und Hämoglobin von 36 auf 41, doch ist der beschleunigte Ablauf der Krankheit nicht mehr aufzuhalten. Am 28. 11. 1939 ist die Leukocytenzahl bereits auf 159 000 gestiegen, wobei die Unreife der lymphatischen Zellen den akuten Prozeß kennzeichnet. Dazu viele Normoblasten und das übliche Bild der Anämie. Bereits am nächsten Tage tritt der Exitus ein, bedingt durch die komplizierende Pneumonie, der der Körper keine Reserven mehr entgegenzustellen hatte, reichlich 2 Jahre also nach jenem ungeklärten Fieberanfall, seitdem sie ihre Beschwerden angab und etwa ½ Jahr nach Auftreten der ersten Zeichen einer Milz- und Lymphdrüsenschwellung.

Die Sektion ergibt in allen untersuchten Organen eine hochgradige diffuse Lymphocyten-Infiltration. Das auffallende Fehlen von Lymphdrüsenschwellungen wäre mit der Ansicht mancher Autoren ohne weiteres dahingehend zu erklären, daß Drüsenschwellungen durch eine Anhäufung von zuviel produzierten Zellen zustande kämen und bis zu dem Augenblick als solche imponierten, in dem eine Ausschwemmung dieser Zellen in das strömende Blut stattfindet. Dann geht auch die Lymphdrüsenschwellung zurück und kann wohl wie in unserem Falle vollkommen verschwinden.

Es hat sich also in diesem Falle um eine chronische lymphatische Leukämie gehandelt, die im Anfang wie jede chronische Leukämie vollkommen ohne für sie besondere charakteristische Symptome blieb. Zudem wurde sie von einer gleichzeitigen starken Verminderung des myeloischen Gewebes begleitet und als Drittes taucht die Frage auf, ob hier eine Sepsis primär als Ursache für alle weiteren Geschehen verantwortlich zu machen ist: drei wesentliche Krankheitsbilder, deren jedes einzelne bereits, und noch viel mehr im gegenseitigen Wechselspiel der Erscheinungen der klinischen Diagnosestellung erhebliche Schwierigkeiten bereiten kann, und wo es auch dem Pathologen nicht immer gelingt, endgültige Klarheit in der Abgrenzung der Krankheitsbilder zu schaffen. Dazu kommt, daß sowohl der Schwund einzelner oder aller Bestandteile des medullären Systems, als auch das Auftreten einer Leukämie im Sinne einer Vermehrung nur verschiedene Ausdrucksformen ein und derselben Ursache sein können, daß aber andererseits grundverschiedene Ursachen verantwortlich gemacht werden für das Zustandekommen eines bestimmten Krankheitsbildes. Da es mir aber im Rahmen der Arbeit nicht möglich ist, auf die einzelnen Theorien über die Entstehung

dieser Blutkrankheiten einzugehen, möchte ich nur die Ursachen berücksichtigen und an Hand ähnlicher Fälle besonders herausheben, die hier größter Wahrscheinlichkeit nach als die ausschlaggebenden Faktoren den Krankheitsprozeß in die Wege geleitet und unterhalten haben.

Auf den ersten Blick fallen in diesem Krankenbericht zwei wesentliche Punkte auf: 1. im Anschluß an einen akuten Fieberanfall mit Schüttelfrösten eine langsam zunehmende Insuffiziens sämtlicher Markelemente, die mit einer Agranulocytose, mit Bläschenbildung an der Zunge und Nekrosen begann und sich weiter zu dem Bilde einer schweren Anämie und Thrombopenie entwickelte. 2. Eine lymphatische Leukämie, die mit absoluter Lymphocytose begann, um später über Drüsenschwellungen und hohem Ansteigen der Lymphocytenwerte im strömenden Blut in auffallend kurzer Zeit zum Tode zu führen.

Wenn ich diese beiden Krankheitsgeschehen, das des myeloischen Systems und das des lymphatischen, als zwei verschiedene Komplexe auffasse und somit trenne, dann will ich damit nicht abstreiten, daß beide Systeme durch gleiche Ursachen betroffen und in ihrer Funktion irgendwie geschädigt werden können, wenn auch die Tatsache nicht zu leugnen ist, daß primär wohl fast immer eines von beiden mehr in Anspruch genommen wird. Die normalerweise weitgehend konstante Zusammensetzung der Blutbestandteile weist aber darauf hin, daß ganz bestimmte enge Korrelationen zwischen beiden Systemen bestehen müssen, weshalb auch eine gleichzeitige Schädigung absolut denkbar wäre.

Nach dem Obengesagten ist also anzunehmen, daß, wie Marchand sagt, manche Reize eine größere oder mitunter auch ausschließliche Wirkung auf das myeloische Gewebe entfalten, und auch hier wieder nach noch zu untersuchenden Gesichtspunkten entweder eine hyperplastische, vermindernde oder gar aplastische Veränderung bewirken, je nach dem Zustand, in dem sich das Knochenmark befindet; oder aber daß es von vornherein zu einer Schädigung bzw. Reizung des lymphadenoiden Gewebes kommt, die nun auch wieder zu den verschiedensten Reaktionen führen kann.

Bei dieser Formulierung taucht sofort die Frage auf, ob es denn auch Schädlichkeiten gibt, die zu einer Veränderung beider Anteile des hämato-poetischen Apparates führen können, dergestalt, daß entweder die Erscheinungen gleichzeitig auftreten, indem die Ursache für beide Veränderungen die gleiche ist, oder das ein Krankheitsprozeß zu Schädigung oder Aus-

fall erst des einen Komplexes führt, wobei es dann durch die allgemein veränderte Reaktionslage auch zu einer krankhaften Aeußerung des anderen Anteils kommen kann.

Es sind nun in der Literatur viele Fälle bekannt geworden, die darauf hinweisen, daß eine solche beiderseitige Beteiligung durchaus vorkommen kann, sowohl im Sinne der Verminderung als auch der Vermehrung eines oder beider Systeme in wechselnder Anordnung. Fälle letzterer Art hat man beschrieben unter dem Namen: „Gemischte Leukämien", worunter man eine gleichzeitige, meist aber scheinbar aufeinanderfolgende Hyperplasie beider blutbildender Systeme versteht. Als erster hat Türk 4 solcher Krankheitsbilder geschildert, wo nach einer myeloischen Leukämie eine Lymphoblastenleukämie eintrat, gleichsam das erschöpfte, überanspruchte Markgewebe verdrängend, dessen Erschöpfung er in einer Entdifferenzierung der gewucherten Zellen erkannt haben will. Da er aber selbst im 4. seiner angegebenen Fälle an der lymphogenen Herkunft gewisser großer Zellen vom mononukleären Typ zweifelt und später durch die Ferment-Reaktionen tatsächlich viele dieser angeblichen sekundären lymphatischen Wucherungen als Mikromyeloblastenleukämien berichtigt und aus der Reihe der gemischten Leukämien ausgeschlossen wurden, müssen auch die Fälle von Türk zweifelhaft erscheinen, zumal er damals schon in Fachkreisen hart angegriffen wurde. Es sind aber weitere Fälle von Herxheimer, Herz, Hirschfeld, Gandellini und viele andere beschrieben worden, die durch die Fermentreaktionen einwandfrei in lymphatische und myeloische Leukämien geschieden werden konnten, obwohl uns diese Unterscheidungsmöglichkeit heute auch schon wieder zweifelhaft erscheint. Da aber mit diesen Zweifeln so viele als gesichert geglaubte Entscheidungen wieder wanken würden, muß ich in Ermangelung eines Besseren dieses Unterscheidungsmerkmal als noch allgemein gültig anerkennen.

Die obenerwähnten Angaben bezogen sich nun ausschließlich auf Krankheitsgeschehen, in denen primär eine Vermehrung eines oder beider Systeme auftrat, die in einigen Fällen später in eine Verminderung umgeschlagen ist. Nun ist aber der Erfolg, den ein Reiz auf das blutbildende Gewebe erzielt, einmal weitgehend abhängig von der Art, Dauer und Stärke dieser Einwirkung, wie es bei den Schädigungen infektiös-toxischer Genese ohne weiteres ersichtlich ist (Quinke wies nach, daß bei jedem Fall von Abdominal-Typhus sich spez. Bazillen im roten Knochenmark befanden, und glaubt, daß dem Knochenmark dieselbe Funktion zukommt wie der Milz), weiterhin aber

beeinflußt durch die Konstitution der betreffenden Person, so daß, wie bereits erwähnt, die gleiche Noxe bei verschiedenen Individuen, oder auch bei demselben unter veränderten Bedingungen auch eine verschiedene Reaktion hervorrufen kann, so daß das Gewebe anstatt der Vermehrunag seiner Zellen zu einem teilweisen oder völligen Stillstand aller seiner Funktionen kommt. (Letterer, Frank, Bergmann und Stschedrowitzky, Koch). Türk spricht in diesem Sinne von einer Sepsis bei Verkümmerung des Granulozytensystems und nimmt an, daß derartige Verlaufsformen bei Menschen vorkommen, die an einer gewissen Unfähigkeit des Knochenmarks leiden, genügend granulierte Zellen zu bilden. Woher eine solche Unfähigkeit des Knochenmarkes, über deren Ursache wir heute mehr wissen, resultiert, soll später noch erörtert werden.

Mit diesem Schwund der Markelemente wäre derselbe Effekt erreicht, wie in den oben angegebenen Fällen einer vorangegangenen stärkeren Proliferation mit folgender Erschöpfung, denn auch in diesem Zustand kann sich eine verstärkte Produktion des anderen Systems einstellen, wobei allerdings sofort wieder die Frage auftaucht, ob das schädigende Agens, das das eine System zerstörte, gleichzeitig der Reiz zu verstärkter Neubildung des anderen darstellt, oder ob es sich um eine ganz neue Krankheit „sui generis" handelt, also um eine „echte Leukämie". Solche Fälle sind ebenfalls gezeigt worden, und zwar sind sie fast immer mit einem mehr oder weniger ausgeprägten Infekt in Verbindung zu bringen. So gibt Koch einzelne Fälle an, die als Sepsis mit Leukopenie und ausgesprochen lymphatischem Blutbild verlaufen sind, allerdings wurden niemals hochgradig erhöhte Lymphocytenwerte im Blut festgestellt, und die Patienten kamen alle sehr schnell ad exitum. Man bezeichnet wohl solche Erscheinungen als Sepsisfälle mit reiner lymphocytärer Reaktion und schließt sie bewußt von Krankheitsbildern ab, die eine selbständige, nicht in einem erwiesenen Zusammenhang mit einem Infekt stehende Veränderung der Blutmorphologie aufweisen, obwohl die Tatsache, daß auch alle jene echten Leukämien an einer Sepsis oder infektiös bedingter interkurrenter Erkrankungen zugrunde gehen, nie die endgültige Entscheidung zulassen kann, ob es sich im einzelnen um eine sekundäre finale Sepsis handelt, oder ob diese als Ursache primär in Frage kommt.

Während die von Koch angegebenen Fälle alle mit ausgeprägten septischen Erscheinungen auftraten und binnen ganz

kurzer Zeit zum Tode führten, berichten andere Autoren von solchen, die nur mit geringen Zeichen einer Infektion begannen, mehrere Monate dauerten und nicht nur eine zum Teil hochgradige Leukopenie zeigten, sondern dazu Anämie, Hämorrhagien und Nekrosen in wechselnder Kombination, allen aber war gemeinsam das Zeichen einer vermehrten Lymphocytenproduktion. So hat Smith 64 Fälle von hochgradiger Anämie mit Lymphocytose gesammelt, allerdings war auch hier die Lymphocytose im Blut immer nur relativ, oder nur gering erhöht, und die Krankheitsdauer war nie länger als 4 Monate. Bickel gibt einen Fall an, der mit einer geringgradigen Halsentzündung begann, von der sich der Patient nie recht erholte, eine hochgradige Anämie bekam, und nun ist sehr schön aus dem Verlauf der Krankheitsgeschichte zu ersehen, wie gleichsam unter einer fortdauernden Noxe die Zahl der Neutrophilen abnimmt zugunsten der Lymphocyten, die aber auch hier immer nur relativ vermehrt waren. Nach einer Meningitis, die anscheinend völlig abgeklungen ist, geht dieser Schwund der myeloischen Elemente unaufhaltsam weiter, dazu kommt jetzt eine Verminderung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, für die man ebenfalls keinen Grund angeben kann. Nach sechsmonatiger Krankheitsdauer kommt der Patient unter zunehmendem Fieber, Hämorrhagien und hochgradiger Anämie, Leukopenie und Thrombopenie ad exitum. Die Sektion ergibt in Nieren und Milz starke diffuse lymphocytäre Infiltrationen und zahlreiche Kokkenembolien, die man als sekundär annimmt. Diagnose: Leukopenische lymphatische Leukämie.

Weiterhin erwähnt er einen von Denecke beschriebenen Fall aplastischer Anämie, bei dem 14 Tage ante exitum allgemeine Lymphdrüsenschwellungen auftraten, obwohl das Blutbild immer nur eine relative Lymphocytose gezeigt hatte. Mehrere ähnliche Fälle werden noch angegeben, und Bickel kommt nach ihrer Besprechung zu der Vermutung, daß sie alle auf eine Schädigung des Knochenmarks zurückzuführen seien, die je nach der Art der ausfallenden Funktionen bald dieses, bald jenes Krankheitsbild ergeben, wobei er auch die Ursache für die lymphatische Leukämie in einer primären Schädigung des Knochenmarks sucht, dergestalt, daß „eine noch unbekannte Noxe bei bestimmter familiärer Disposition zunächst das Knochenmark schädige, eine schwere Anämie, Agranulocytose und Thrombopenie verursache und daß durch Wegfall der innersekretorischen Tätigkeit der Granulocyten eine relative Lymphocytose entstehe, die mit der Zeit oder dank bisher unbe-

kannter Umstände sich zu einer gleichsam sekundären lymphatischen Leukämie ausbildet". Das hieße also, daß es nach der Einwirkung der „noch unbekannten Noxe" neben einer wahrscheinlichen ebenfalls noch unbekannten Einwirkung immer irgendwie mit der Gesamtdauer des Prozesses zusammenzuhängen scheint, ob sich nur eine relative oder eine mehr minder absolute Vermehrung der Lymphocyten einstelle. Ich komme auf diesen Zeitfaktor später noch zurück. Wenn Bickel aber das Auftreten einer lymphatischen Leukämie abhängig macht von dem bloßen Wegfall der innersekretorischen Wirkung der Granulocyten, dann bleiben allerdings jene Fälle ungeklärt, die als chronische lymphatische Leukämie jahrelang bestehen, ohne daß eine Verminderung der myeloischen Elemente in Form einer Agranulocytose oder Panmyelophthise vorhanden ist, ja, diese Komplikation scheint sogar in solchen Fällen sekundärer Art zu sein. Auch in den Fällen von Hirschfeld, Herz, Herxheimer nimmt man die Lymphocytose als primär an und die Myelose als sekundär und Gandellini gibt einen Fall an, bei dem es neben einer chronischen myeloischen Leukämie zu einer Lymphadenose kam. Es muß sich also um einen Reiz handeln, der neben der Einwirkung auf das Mark auch das Lymphgewebe treffen kann, und zwar gleichzeitig, wie bei den erwähnten Sepsisfällen mit lymphocytärer Reaktion erkenntlich wird, vorausgesetzt, daß es sich auch hier bei der „unbekannten Einwirkung" um eine Infektion handelt.

Aehnliche Fälle wie oben werden weiter von Marchand berichtet, die nach Infektionen neben einer immer stärker hervortretenden Leukopenie nicht nur eine relative Lymphocytose, sondern dazu auch Schwellungen der Hals- und Achseldrüsen mit Milztumor aufwiesen.

„Der Verlauf ist langwierig," sagt Marchand, „scheint mir aber mit dem Abklingen der Infektion wieder zu einer normalen Blutmorphologie zu führen." Wenn, wie er hätte hinzufügen müssen, die Leukopenie nicht bereits zu niedrige Werte erreicht hat, die Abwehrkraft des Körpers nicht bereits zu sehr geschwächt ist. Ich will damit zum Ausdruck bringen, daß, wie bei den reinen lymphatischen Reaktionen, die ebenfalls bei erfolgreichem Ueberstehen der Infektion spurlos verschwinden, so auch hier die bereits vorhandenen Drüsenschwellungen wieder zurückgehen würden, wenn es dem primär geschädigten Mark, wie Türk glaubt, gelingen würde, die Infektion zu überwinden trotz seiner Leukopenie.

Und nun noch einen letzten Fall dieser Art von hochgradiger Anämie, relativer Lymphocytose und Hyperplasie der Lymphknoten, von Lawatschek angegeben, den ich noch etwas genauer wiedergeben möchte.

Dreizehneinhalbjähriger Junge hat ohne besonderen Beginn seit einem Jahr Anfälle von Atemnot, Herzbeklemmungen, Schwindelanfälle, rheumatische Schmerzen in den Beinen und starke Anämie. Keine Temperatur. Leber bedeutend vergrößert. Milz nicht palpabel. Erster Herzton unrein. Diagnose: Vitium. Behandlung mit Digitalis: erfolglos. Danach Diagnose: Anämie. Behandlung: Eisenarsen. Blutstatus am 5. 1. 14: 2,4 Ery. 50 % Hämoglobin, 1 800 Leukocyten, davon Neutrophile 48 %, Lymphocyten 52 %. Anisocytose. Dagegen fehlen Normoblasten und Myelocyten. 21. 1. 14: 1,8 Ery. 35—40 % Hämoglobin, 800—1000 Leukocyten, weiter zugunsten der Lymphocyten verschoben. Allmählich subfebrise Temperaturen, die acht Tage vor dem Tode ansteigen. Ueberall ausgedehnte Hämorrhagien, zunehmende Apathie, Tod am 17. 2. 1914 unter Schüttelfrösten. Blutbild: 1,3 Ery. Index 1, 800—1000 Leukocyten, davon 85 % Lymphocyten, von denen $^1/_3$ große Lymphocyten sind. Aniso-, Mikro-, Poikilocytose. Fehlen von Normoblasten und Myeloblasten. Im ganzen: Schwere progrediente Verminderung der Erythrocyten und Thrombocyten, hochgradige Leukopenie mit relativer Lymphocytose, Hämorrhagien. Sektion: Allgemeine Anämie, Blutungen. Hyperplasie der cervikalen, axillaren, portalen, peripankreatischen, paraortalen iliakalen, inguinalen Lymphknoten. Alle gut abgegrenzt, Milz 15 : 8 : 5. Leber 25 : 19 : 10. Kleinzellige Hyperplasie, rundzellige Infiltration der Leber, Niere, Milz, Knochenmark. Ursprung der Zellen unbekannt. Meistens den Lympocyten gleichend. In allen Organen gram-pos. Kokkenhaufen in den kleinen Gefäßen. Pathologische Wahrscheinlichkeitsdiagnose: Lymphatische Leukämie.

Während die schweren Infektionen mit septischen Zustandsbildern durch hochgradigen schnellen Schwund der Granulocyten zu einem Ende innerhalb weniger Tage führen, scheint hier ein Erreger geringerer Virulenz am Werke zu sein, dem es nur langsam und ohne die besonderen klinischen Zeichen einer Infektion gelingt, seinen schädigenden Einfluß auf das Markgewebe auszuüben, bis es nach immer stärkerem Schwinden der leuko- und erythropoetischen Funktionen zu einem vollkommenen Versiegen aller Regenerationserscheinungen kommt, wie das Fehlen jeglicher Normoblasten und Myeloblasten beweist. Gleichzeitig kommt es zu einer Reizung der lymphatischen Organe (Marchand), wie sie sich bei jeder Infektion in einem mehr oder weniger ausgeprägten Ansteigen der Lymphocyten zeigt, und, da es den Granulocyten nicht gelingt, den infektiösen Reiz auszuschalten, weiterhin zu einer Hyperplasie, die dann die Basis für ein später malignes Stadium im Sinne einer echten Geschwulst bilden kann, wie es die Ansicht von Rieux ist, also eine Geschwulstbildung nach langdauerndem Reiz. Wie weit sich eine solche Hyperplasie aus-

dehnen kann, und ob es bis zu diesem Punkte der malignen Degeneration kommt, das hängt dann also anscheinend weitgehend von der Progredienz des Prozesses ab, d. h. von der Schnelligkeit, mit der der Körper durch den Schwund seiner Granulocyten seine Abwehrkraft gegenüber bereits in ihm von Anfang an wirkender Erreger oder neuer interkurrenter Erkrankungen verliert. Hier komme ich also wieder auf den Zeitfaktor zurück, den auch Bickel für die Entstehung der Leukämien in Rechnung stellt. So ist es auch erklärlich, daß sowohl bei den akuten Fällen von Markschwund mit schnellem tödlichem Ende, als auch bei den etwas länger dauernden Krankheitsprozessen wie sie Smith, Bickel, Dennecke, Marchand, Lawatschek, Koch usw. angeben, es immer nur zu einer mehr minder starken Hyperplasie der Lymphgewebe mit relativer Lymphocytose kommen konnte, nie aber zu einer malignen Wucherung und Ausschwemmung der Zellen, deshalb lehnen ja auch manche Autoren (Naegeli) den Begriff der akuten Leukämie ab, weil eben eine solche Wucherung Zeit braucht und nicht über Nacht da sein kann. Ist aber die Abwehrkraft des meloischen Systems noch stark genug, die septische Komponente auszuschalten und erholt sich der Kranke danach, dann bleibt zwar die bereits vorhandene Lymphadenose noch eine Zeitlang bestehen, geht aber allmählich wieder zur Norm zurück. Wie ausschlaggebend aber für die Entwicklung einer lymphatischen Leukämie der Zustand des myeloischen Systems ist und durch ihn auch die Dauer des Prozesses bestimmt wird, das geht sehr anschaulich aus dem ersten der acht Fälle von lymphatischen Leukämien hervor, die Fabian, Naegeli und Schatiloff zusammengestellt haben. Hier hat eine Leukämie acht Jahre gedauert und die Sektion zeigte bereits ein infiltratives Wachstum der Lymphdrüsen, im Knochenmark waren aber immer noch erhebliche Reste von myeloischem Gewebe erhalten, die anscheinend den Prozeß solange hinausgeschoben haben, während im Fall 4 der nach längerer Zeit bereits bestehender Drüsenschwellungen ziemlich akut zum Tode kam, weder eine Erythro- noch Myelopoese zu finden war.

Das Gesagte würde allerdings nur für die Fälle in Frage kommen, in denen eine primäre Noxe, speziell eine Infektion ausfindig gemacht werden kann, nicht aber auch für einen Teil von Leukämien, die man als die eigentlich echten Leukämien sui generis abtrennt und für die allein der Name Leukämie

reserviert bleiben soll. Er gilt also vor allem für die Fälle, in denen es nicht möglich ist, durch die üblichen Methoden einen Erreger nachzuweisen, und zum andern für die mehr chronischen Krankheitsbider, bei denen fast nie der Beginn und ebensowenig die Ursache festzustellen ist. Sui generis heißt aber eben nur „unbekannter Genese", damit ist absolut nicht ausgeschlossen, daß es sich auch hier um einen Prozeß bakterieller oder infektiös-toxischen Ursprungs handelt, und die übertragbare Hühner-Leukose, die in ihrem Verlauf weitgehende Aehnlichkeit zeigt mit menschlichen Formen der Leukämie, läßt doch sehr daran denken, daß es sich auch beim Menschen in den meisten Fällen um einen infektiösen Prozeß handelt, selbst wenn der Erreger noch nicht entdeckt worden ist, weil vielleicht auch nur eine Toxin-Fernwirkung die Ursache ist.

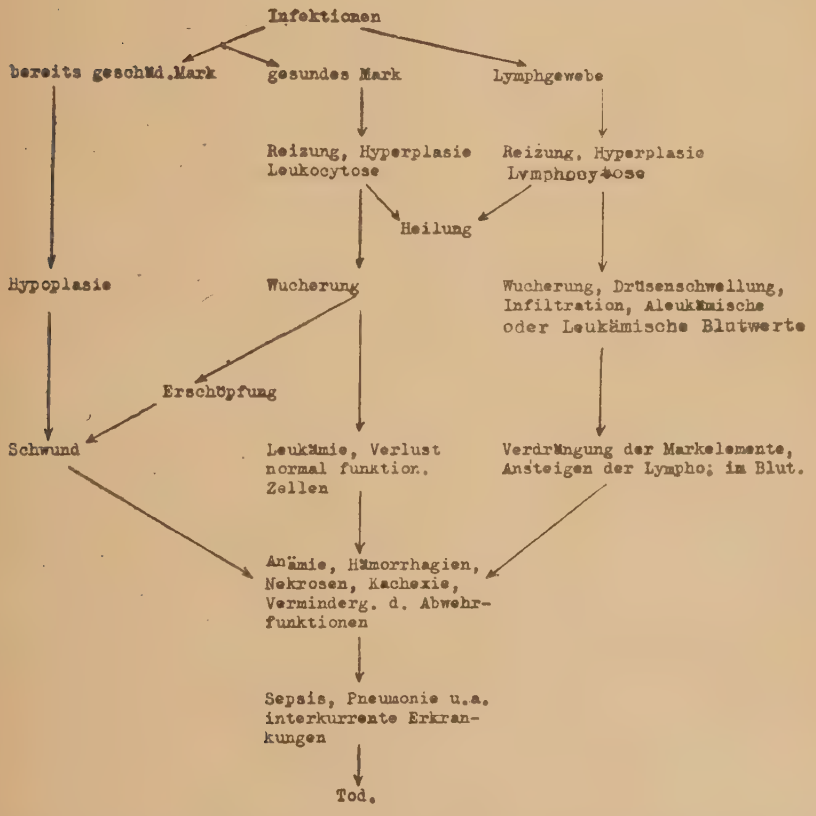
Daß nun bei fast allen chronischen lymphatischen Leukämien der Beginn so wenig charakteristisch ist, liegt wohl einerseits daran, daß die Schädlichkeit, die eine Aenderung im lymphatischen System verursacht, zunächst keine besonderen klinischen Symptome macht, vielleicht mit einer der häufigen leichten anginösen Beschwerden beginnt, denen der Patient keine Beachtung schenkt und die demnach bei der Aufnahme der Anamnese nicht erfaßt werden, und zum anderen, weil sie durch die spez. Affinität ihres Erregers ein Gewebe trifft, das selbst bei ziemlich hochgradigen Veränderungen das Allgemeinbefinden nur verhältnismäßig wenig beeinflußt. Da aber die Phagocytose, die Bildung von Schutzstoffen und aktiven Abwehrstoffen in der Hauptsache eine Aufgabe der Markgewebe ist, ist es ohne weiteres vorstellbar, daß bei der langen Dauer der Beanspruchung es auch allmählich zu einer Erschöpfung der Abwehrfunktionen und zu einem Schwund des Markgewebes kommt. Erst wenn dieser Punkt eintritt, währenddessen es zu hochgradiger Wucherung des lymphadenoiden Gewebes gekommen sein kann, erst dann wird der Prozeß von dem Patienten im Sinne einer Krankheit manifest und jetzt erst der klinischen Beobachtung zugänglich. Jetzt erst nehmen die, wenn vorher überhaupt vorhandenen geringen subjektiven Beschwerden zu. Es stellen sich Fieber ein, Anämie, Hämorrhagien und Nekrosen, und dazu kommt dann bald die beendigende Sepsis. Trifft aber der Infekt einen Körper, dessen Markgewebe durch eine besondere familiäre Disposition minderwertig ist, oder durch bereits vorhergegangene Schädigungen in seiner Regenerationskraft erheblich herabgesetzt ist, dann ist derselbe Zu-

stand bezüglich des Knochenmarkes wie im Endstadium einer jahrelang dauernden lymphatischen Leukämie vorhanden, nur eben, daß hier noch die lymphatischen Veränderungen fehlen. Gelingt es jedoch in außergewöhnlichen Fällen, einen geringen Teil der myeloischen Funktionen über eine genügend lange Zeit aufrecht zu erhalten, dann wird sich auch langsam die Einwirkung des Infektes am lymphatischen Apparat auswirken, und nun wieder je nach der Dauer des Prozesses bei der Sektion eine mehrminder ausgedehnte Hyperplasie, Wucherung oder Infiltration zeigen. Wieweit nun diese Zellvermehrung in der Zusammensetzung der Blutzellwerte zum Ausdruck kommen kann, scheint im einzelnen weitgehenden Schwankungen unterworfen zu sein, die Tatsache aber, daß bei allen oben angeführten Fällen von Leukopenie immer nur und bis zum Ende der Krankheit die Lymphocytose eine relative geblieben ist, läßt vermuten, daß der Körper bestrebt ist, auch hier die Zusammensetzung der Anteile der beiden blutbildenden Systeme weitgehend und noch unter den außergewöhnlichsten Verhältnissen zu regulieren. Aber auch bei den Lymphadenosen, die von vornherein mit einer geringeren oder stärkeren Vermehrung der lymphatischen Zellen im strömenden Blut beginnen, scheint der Körper bis zu einem gewissen Punkt ein weiteres Ansteigen der Zellen verhindern zu wollen, bis dann schließlich durch den Ausfall irgendwelcher noch unbekannter Einflüsse unter Hochschnellen der Blutwerte und akuter Verschlimmerung des Allgemeinzustandes der Tod eintritt. Dieser Punkt wird anscheinend bei den Lymphadenosen mit leukopenischem Blutbild erst sehr spät erreicht, so spät, daß alle die oben angegebenen Fälle, die nie länger als ein Jahr dauerten, vor Erreichung dieser Grenze ad exitum kamen. Damit ist also zusammenfassend gesagt, daß bei den Leukämien, und diese Definition gilt nun für alle, akute oder chronische, Lymphadenosen oder Myelosen, das ausschlaggebende, nicht das hervortretende Merkmal der Wucherungen ist, sondern die Verminderung oder der Ausfall normal funktionierender myeloischer Zellen. Ich habe versucht, das an einem Schema klar zu machen und nehme dabei die Möglichkeit der infektiösen Genese für alle Leukämie-Formen an, die ja oft genug von den verschiedensten Autoren diskutiert worden ist (Sternberg, Schittenhelm, Hoff). Siehe Schema Seite 21.

Ob nun der Erreger mehr das myeloische oder das lymphatische Gewebe bevorzugt, oder beide zugleich, und wie

die Reaktion ausfällt, das hängt, wie ich bereits eingangs betonte, weitgehend von der Art und Virulenz des Erregers ab und von dem Zustand, in dem sich der Körper befindet. Ich habe in der schematischen Darstellung bei der Inanspruchnahme des myeloischen Gewebes zwei Wege angegeben: 1. Reizung und Hyperplasie mit der Möglichkeit einer späteren

Schema



Entartung oder Erschöpfung. 2. Sofortige starke Schädigung, Hypoplasie und Schwund aller Funktionen. Das erstere gilt in der Hauptsache für ein gesundes Mark, das auf den Reiz, wie es normal ist, mit einer Leukocytose antworten kann. Im zweiten Fall aber ist entweder die Virulenz des Erregers so stark, daß es sofort zu einer toxischen Hemmung des Markes kommt, mit folgender Lymphocytose (Typhus, Masern, Diphterie, Grippe, Encephalitis u. a.) oder aber das Mark war

bereits durch irgendeine andere Noxe so geschädigt, daß die nun hinzutretende Infektion als zusätzliche Schädigung wirkt und das Mark nicht mehr imstande ist, den gestellten Anforderungen nachzukommen, während der Infekt von einem gesunden Mark wahrscheinlich folgenlos überwunden worden wäre. Es wird dabei an die Möglichkeit einer hyperergischen Reaktion durch wiederholten Infekt gedacht. Ob nun die Folge eine Agranulocytose ist, oder ob sich dazu ein Ausfall der erythro- und thrombopoetischen Elemente anschließt, oder nur eine der beiden letzteren Funktionen betroffen werden, hängt letzten Endes nur von der Dauer und Intensität der primären Noxe ab und natürlich von der Virulenz des Erregers. Außerdem zeigt das Schema auch, warum nach der Ansicht F r a n k s es immer stutzig machen muß, wenn bei einem septischen Prozeß im Blute eine auffallende Leukopenie mit Lymphocytose entdeckt wird. „Fast stets wird dann die Sepsis als etwas sekundäres bei primär-toxischer Vernichtung des Knochenmarkes aufzufassen sein."

Wenn es nun noch gelingt, in der Krankengeschichte meines Falles eine solche primäre Noxe ausfindig zu machen, dann würde dieser Krankheitsverlauf tatsächlich die Fortsetzung aller jener Fälle bedeuten, die ich oben angab. Solche Schäden sind in der Literatur oft genug beschrieben worden, besonders von amerikanischen Autoren, und es ist bekannt, daß Röntgenstrahlen, Thorium-X, Benzol, Arsen, Pyramidon, Barbitursäure u. a. eine Verminderung der Regenerationskraft des Markgewebes bewirken können. Dazu würden auch noch einzelne Bakterienarten aufgeführt werden müssen, die in demselben Sinne zu einer Leistungsverminderung des Markes führen können. In meinem Falle ist nun bekannt, daß die Patientin 6 Jahre lang Schlafmittel genommen hat, die einmal der Reihe der Barbitursäure-Präparate angehören, und dazu den Benzolkern in ihrer Verbindung haben. Damit ist die Ursache und der Beginn gefunden für alle anderen Ereignisse, die ich nun im Zusammenhang mit den oben angeführten Fällen noch einmal aufrollen möchte:

Eine an sich schon grazile und konstitutionell sicherlich schwächliche Person hat aus irgend welchen Gründen, die vielleicht mit erwähnter Konstitution zusammenhängen, seit mehreren Jahren regelmäßig Schlafmittel gebraucht, die ihr Knochenmark in seiner Regenerationskraft erheblich geschädigt haben, ohne daß es dabei zu einem subjektiven Krankheitsgefühl oder zu klinischen Erscheinungen gekommen wäre. Da

tritt ganz plötzlich ein ungeklärter Fieberanfall auf mit hohen Temperaturen und Schüttelfrösten, wie er der Ausdruck einer jeden hochvirulenten Infektion ist. Er wäre von einer gesunden Person sicherlich ohne weiteres überwunden worden, hier aber liegt ein bereits geschädigtes Mark vor, welches zwar dem ersten Ansturm der unbekannt gebliebenen Erreger standhält, sie aber nicht zur völligen Vernichtung bringen kann. So folgen nun langsam und durch immer neue Bluttransfusionen, Knochenmark-Extrakte und roborierende Mittel hinausgezögert, die einzelnen Stadien der Ausschaltung des Markes, wie sie auch in der Differenz der einzelnen Angaben der ersten zwei Blutbilder (siehe Tabelle) zum Ausdruck kommen. Im klinischen Bild zuerst der Granulocytenschwund mit Bläschen an der Zunge, die schlechte Heilungstendenz zeigen, später Nekrosen, die nur langsam unter der Allgemeinbehandlung abheilen, dazu eine immer auffallendere Anämie, zu der sich bald die Zeichen einer anfangs ziemlich normalen, später erheblich verminderten Blutplättchenbildung einfinden: An Armen und Beinen starke Hautblutungen. Dazu ein Sternalpunktat, in dem ein hochgradiger Schwund der myeloischen Elemente gefunden wird. Sehr verständlich also, daß die zuerst gestellte Diagnose auf Panmyelophthise lautete, auch von einer Lymphadenose keine Spur, weder im Sternalpunktat, noch im strömenden Blut, noch in der Form vergrößerter Drüsen. Hätte es sich hier nun tatsächlich um eine wirkliche Panmyelophthise gehandelt, also vollkommener Schwund allen Markgewebes, dann wäre wahrscheinlich die Krankheit sehr viel schneller zu einem Ende gekommen. Außerdem spricht die nicht allzu hochgradige Leukopenie, die starke Vermehrung der Retikulocyten auf regenerationsfördernde Mittel hin, und das Auftreten von Normoblasten und Polychromasie für eine nicht vollkommen erloschene Marktätigkeit. Auch hier wurde im Anfang die Möglichkeit einer Sepsis erörtert, doch schien ein negativer Blutbefund als ein ausreichender Beweis gegen die infektiöse Genese. Da später aber tatsächlich ein Staphylokokkus aureus gefunden wurde und die besondere Affinität dieses Erregers zum Knochenmark bekannt ist (Q u i n k e) liegt die Vermutung nahe, daß bei dem einleitenden Fieberanfall eine Infektion mit diesem Erreger stattgefunden hat, der sich im Knochenmark festgesetzt hat, dort mit wenigen Exemplaren den Anfall überdauert hat, und sich erst langsam vermehren konnte, weshalb die zuerst unternommene Blutkultur noch negativ war, die zweite dann positiv. Nachdem dann der Erreger dauernd in die Blutbahn gekommen

war, hat gleichzeitig eine Reizung der lymphatischen Organe begonnen, die, wie schon angedeutet, bei jedem Infekt in mehr oder weniger ausgeprägter Weise, teils mit, teils ohne verändertem Blutbild im Sinne einer lymphatischen Reaktion vorhanden ist, die sich hier ja tatsächlich im ersten Blutbild in einer absoluten Lymphocytose ausdrückt, um später wieder aleukämische Werte anzunehmen. Es entspräche dann dieses Stadium dem einer beginnenden chronischen lymphatischen Leukämie, die auch hier unbemerkt blieb, weil sie eben keine für sie charakteristischen Symptome macht, bis die ersten Drüsenschwellungen die richtige Diagnose vermuten lassen. Wäre nun die Abwehrkraft des myeloischen Gewebes in diesem Stadium der ersten Drüsenschwellungen zum vollkommenen Erlahmen gekommen, dann hätte wahrscheinlich eine Staphylokokkensepsis dem Prozeß bereits hier ein Ende gesetzt und der Krankheitsverlauf hätte sich in gar keiner Weise von den vielen oben angegebenen Fällen unterschieden. Aber durch fortgesetzte Bluttransfusionen und Eisentherapie gelingt es immer wieder, das Mark zu, wenn auch mangelhafter, so doch einigermaßen ausreichender Tätigkeit anzuregen, wie die eitrige Einschmelzung der Halsdrüsen beweist. Sie reicht aber leider nicht aus, des Erregers soweit Herr zu werden, daß auch der Reiz auf das Lymphgewebe ausgeschaltet wird. Die Reizung geht weiter, es kommt zur Wucherung und Infiltration fast aller Organe mit Lymphocyten, bis die physiologischen Sperren die angehäuften Zellmassen nicht mehr zurückhalten können, und unter Verschlimmerung des Allgemeinzustandes ein Ausschwemmen ins Blut und ein Steigen der Blutwerte bis über 150 000 Zellen erfolgt. Dabei muß allerdings die Frage offen bleiben, ob das Primäre ein Schwund des Markgewebes und daraufhin ein bloßes Einschwemmen von Lymphocyten die Folge ist, oder ob es sich hier um ein aktives Ueberwuchern handelt.

Zusammenfassend: 1. Es hat sich im beschriebenen Falle um eine lymphatische Leucämie, bei durch Schlafmittel (Barbitursäure) geschädigtem Mark gehandelt. Es stellten sich daraufhin zunächst Agranulocytose, Anämie und Thrombopenie ein, doch gelang es durch fortgesetzte unterstützende Therapie den Schwund des myeloischen Gewebes über zwei Jahre hinaus aufzuhalten. Dann trat der Tod ein durch Pneumonie.

2. Neben der Schädigung des Markes kam es zu einer Reizung des lymphatischen Systems, die durch den außergewöhnlich protrahierten Verlauf der Krankheit Zeit hatte, sich

über die oft beschriebene aleukämische Lymphadenose bis zu der schließlichen Ausschwemmung der Zellen in die Blutbahn zu entwickeln.

3. Durch die von Anfang an bestehende gleichzeitige Verminderung der Markfunktion und ihre klinische Manifestation gelang es, den normalerweise unbemerkten Beginn einer chronischen lymphatischen Leukämie zu erfassen, und die Krankheit in allen ihren Stufen bis zu dem akuten Ende zu verfolgen.

4. Es wurde der Versuch unternommen, an Hand dieses und ähnlicher Fälle die beiden Krankheitsgeschehen: Agranulocytose, Anämie und Thrombopenie einerseits und Leukämie andererseits unter gemeinsamen Gesichtspunkten zu erörtern.

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. W. Schultz meinen ergebensten Dank auszudrücken für die Ueberlassung des Themas.

Quellenangaben:

Bergmann und Stschedrowitzki: „Zur Frage der Staph. Sepsis." Zentr.Bl. f. Bakt. Bd. 102.

Bickel: „Ueber Beziehungen zw. akuter aplastischer Anämie, akuter aleukämischer Lymphadenose und Agranulocytose." Wiener Klin. Wochenschr. f. 1937, 1186, 1929.

Decastello: „Neue Ergebnisse der Leukämieforschung." Med. Kl. 1939, II, 1081.

Denecke: „Ein bemerkenswerter Fall von Anämie-aplastika." Dtsch. Arch. f. Kl. Med. 1926, 150, 5.

Fabian, Naegeli und Schatiloff: „Beiträge zur Kenntnis der Leukämie." Virchows Arch. 190.

Gandellini: „Beitrag zur Erkenntnis der Gemischten Leukämien." Kongr. Zentr.Bl. f. d. Ges. innere Med. 99, 1939, III.

Hertz: „Die akute Leukämie." Wien, Kl. Wochenschrift, 1911.

Herxheimer: „Ueber einen kombinierten Fall von lymphatischer und Myeloblasten-Leukämie." Zentr.Bl. f. allg. Patn. u. path. Anat. 1915, 24, 897.

Herz: „Zur Frage der gemischten Leukämie." Wiener Kl. Wochenschr. 1030, 1909.

Hirschfeld: „Ueber Leukämie." Fol. Häm. 332. 1906.

Koch: „Ein Fall von Staph. Sepsis mit eigenartigen Hautveränderungen, Leukopenie und lymphocytarem Blutbild." Med. Kl. 1916, 514.

Krüger: „Agranulocytose. Beziehung zu infekt. Krankheiten u. operativ. Eingriffen." Med. Kl. 1939, II, 1083.

Lawatschek: „Ein Fall von Aleukämie mit aplastischem Blutbild." Jahrb. d. Kdhlk. 81, 1915.

Letterer: „Path. Anat. u. Diff.-Diagn. Untersuchung. einer aleukocytären Sepsis." Fol. Häm. 39.

Lifschitz: „Zur Frage der Klassifikation und des Wesens der Systemerkrankungen der lympoiden, myeloiden und ret. end. Gewebe." Fol. Häm. 39.

Marchand: „Ueber ungewöhnlich starke Lymphocytosen im Anschluß an Infektionen." Dtsch. Arch. f. Kl. Med. 110, 1913.

Neuburger und Plenge: „Zur Frage der gleichzeitigen Beteiligung aller drei Systeme bei Erkrankung des Hämythopoetischen Apparates." Dtsch. Arch. f. Kl. Med. 1930, II.

Oesterreich: „Ueber akute lymphatische Leukämie."
Fol. Häm. 49. 1933.

Quinke: „Handbuch der praktischen Chirurgie."
Garré. Küttner. Lexer.

Rieux: „Traité d'hématologie clinique." 1924.
Pathologie des organes hématopoétiques, du système lymphatique et du sang.
(Nouveau traité de médicine t. 9.)

W. Schultz: „Neuere Erfahrung über Agranulocytose."
M. Med. Wochenschr. 1928, 39. 1667.

Smith: „Amer. Jour. of diseases of children 1919."

Staehelin: „Ueber Agranulocytose und Panmyelophthise."
M. Med. Wochenschr. 1938, 11. 1419.

Türk: „Beziehung zwischen myeloidem und lymphoidem Gewebe."
Kongr. f. I. Med. 1906.

Lebenslauf.

Ich, Kurt Tauch, wurde am 23. September 1916 in Seidenberg O.-Lausitz, geboren. Vier Jahre lang besuchte ich die Volksschule und neun Jahre das Reform-Realgymnasium in Striegau. Am 1. 4. 1935 trat ich als Fahnenjunker bei der Landespolizei in Görlitz ein, wurde im September 1935 von der Wehrmacht übernommen und begann am 1. 11. 1935 als Fahnenjunker (im San.-Korps) das Medizinstudium in Berlin. Nach drei Semestern bestand ich hier das Vorphysikum, nach weiteren zwei Semestern das Physikum. Danach studierte ich je ein Semester in Königsberg und München, um nach weiteren drei Semestern in Berlin im Oktober 1940 das medizinische Staatsexamen zu bestehen.